

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 25 607 A 1

51 Int. Cl.⁸:
A61 M 31/00

21 Aktenzeichen: 195 25 607.7
22 Anmeldetag: 14. 7. 95
43 Offenlegungstag: 16. 1. 97

71 Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

72 Erfinder:
Eicher, Joachim, Dr., 44227 Dortmund, DE;
Zierenberg, Bernd, Dr., 55411 Bingen, DE

54 Transcorneales Arzneimittelfreigabesystem

57 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues transcornea-
les Arzneimittelfreigabesystem.

DE 195 25 607 A 1

DE 195 25 607 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Arzneimittelfreigabesystem zur kontrollierten Abgabe von Arzneimitteln über einen längeren Zeitraum.

Erfindungsgemäß beansprucht wird ein transcorneales System zur kontrollierten Zuführung von Arzneimitteln unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes, das im wesentlichen aus einer Vorrichtung besteht, die es ermöglicht unter Umgehung der cornealen Hautschichten ein Medikament über einen längeren Zeitraum zu applizieren.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht im wesentlichen aus einem Reservoir für das Arzneimittel und mindestens einem — typischerweise mehreren — mit kapillaren Öffnungen versehenen Mikrostacheln, die so mit dem Reservoir in Verbindung stehen, daß das Arzneimittel in Form einer wirkstoffhaltigen Lösung aus dem Reservoir in die Mikrostacheln gelangt. Bei Aufsetzen des transcornealen Systems auf die Haut wird das Stratum corneum und gegebenenfalls die Epidermis von den Mikrostacheln durchdrungen, so daß ein direkter Zugang zur innervierten Hautschicht gegeben ist. Damit kann das Arzneimittel aus dem Reservoir durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln bis in vaskularisierte Abschnitte der Haut gelangen, um dort über das kapillare Kreislaufsystem in den Blutkreislauf aufgenommen zu werden.

Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Systems ist es, daß die Hauptbarriere für transdermal applizierte Arzneistoffe — das Stratum corneum — bei dem erfindungsgemäßen System umgangen wird. Gerade die individuell unterschiedlichen Eigenschaften der obersten Hornschicht bei Patienten sind Ursache dafür, daß es bei einer transdermalen Applikation von Wirkstoffen zu Problemen wie mangelnder Bioverfügbarkeit und Allergien kommt. Ein besonderer Vorteil der transcornealen Applikation ist es, daß diese Applikationsart nicht nur auf solche Wirkstoffe beschränkt ist, die durch die Haut penetrieren, wie es beispielsweise bei der transdermalen Applikation der Fall ist.

Üblicherweise liegt der Wirkstoff in Form einer Lösung vor, um einen einwandfreien Transport durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln des transcornealen Systems zu gewährleisten. Prinzipiell können alle physiologisch verträglichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, in denen sich der Wirkstoff in ausreichender Menge löst, verwendet werden. Unter einer ausreichenden Menge werden solche Konzentrationen an Wirkstoff im Lösungsmittel verstanden, die es ermöglicht, eine therapeutisch wirksame Menge Wirkstoff applizieren zu können.

Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Ethanol. Sollte es notwendig sein, können zur Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes im Lösungsmittel Lösungsvermittler und Komplexbildner verwendet werden. Empfindliche Wirkstoffe können zur Erhöhung der Lagerstabilität mit Zusätzen versehen werden.

Das erfindungsgemäße System enthält ein Reservoir zur Speicherung der Wirkstofflösung, wobei eine flüssigkeitsleitende Verbindung zwischen dem Reservoir und den Mikrostacheln es ermöglicht, daß das Arzneimittel aus dem Reservoir durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln bis unter das "stratum corneum" gefördert wird, so daß das Arzneimittel unter Umgehung der äußeren Hautschichten direkt in den Blutkreislauf eingebracht werden kann.

Der Transport des Medikaments — beispielsweise in

Form einer wässrigen Lösung — kann einerseits "passiv", d. h. durch das vorhandene Konzentrationsgefälle zwischen der Konzentration der Wirkstofflösung im Reservoir und im Blut, oder "aktiv", beispielsweise durch einen im Reservoir gespeicherten Oberdruck, elektrostatische oder kapillare Kräfte, oder eine im System integrierte Pumpe erfolgen. Bevorzugt ist der aktive Transport der Wirkstofflösung — beispielsweise durch eine Pumpe oder eine piezoelektrische Membran. Der Volumenstrom (ml/Zeit) des Medikaments kann durch ein oder mehrere zusätzliche(s) Ventil(e) oder eine Drosselstrecke zwischen Reservoir und den Mikrostacheln eingestellt, bzw. kontrolliert werden.

In Abhängigkeit der Größe des Reservoirs, der Wirkstoffkonzentration sowie der erforderlichen therapeutischen Dosierung ist das erfindungsgemäße transcorneale System für eine Applikationsdauer von einem über mehreren Tagen bis zu 4 Wochen oder länger, bevorzugt von 7 — 14 Tagen, geeignet.

In einer Ausführungsform ist das System bezüglich seiner Abmessungen und seinem Gewicht so weit miniaturisiert, daß es ohne weiteres über einen längeren Zeitraum auf der Haut bzw. in der Haut fixiert — ähnlich einem Pflaster oder einer Armbanduhr — getragen werden kann. Die Befestigung des transcornealen Systems kann mittels eines Armbandes, einem hautverträglichen Kleber oder auch durch die Mikrostacheln selbst erfolgen.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Systems sowie die Befüllung des Reservoirs erfolgen unter kontrollierten Bedingungen — aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kann das erfindungsgemäße System bis zum Gebrauch unter sterilen Bedingungen luftdicht verpackt, bzw. versiegelt sein.

Üblicherweise bilden Reservoir und Mikrostacheln des erfindungsgemäßen Systems eine einteilige oder mehrteilige konstruktive Einheit in einem Gehäuse. Es sind aber Ausführungsformen denkbar, in denen Reservoir und Mikrostachel konstruktiv voneinander getrennt sind und durch einen dünnen Schlauch oder eine Kapillare miteinander verbunden sind. Dies ist besonders dann vorteilhaft, wenn größere Arzneimittelmengen über einen längeren Zeitraum appliziert werden sollen.

Von entscheidender Bedeutung für die Funktion des erfindungsgemäßen transcornealen Systems ist die technische und konstruktive Ausführung der Mikrostacheln, sowie der kapillaren Öffnungen, die zur Zuführung der Wirkstofflösung dienen.

Zur Durchdringung des stratum corneum ist es erforderlich, daß die Mikrostacheln eine Länge von mindestens 50 µm bevorzugt mindestens 100 µm aufweisen. Die erfindungsgemäßen Mikrostacheln verlaufen konisch bzw. zylindrisch, wobei die Verrundungsradien der Stachelspitzen typischerweise im µm-Bereich, bevorzugt kleiner als 10 µm sind. Hierdurch wird die Verletzung der Haut und die Schmerzempfindlichkeit bei der Applikation möglichst gering gehalten. Um eine ausreichende Zuführung an Wirkstofflösung in den kapillaren Blutkreislauf des Patienten sicherzustellen, weisen die erfindungsgemäßen Mikrostacheln kapillare Öffnungen, beispielsweise in Form von Bohrungen oder Schlitzen oder einer Kombination von beidem auf. Mikrostacheln aus einem Material definierter Porosität ermöglichen ebenfalls eine Zuführung der Wirkstofflösung.

Besondere Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Mikrostacheln können beispielsweise kapillare Öffnungen in Form einer Kombination aus einer zentralen

Bohrung mit Schlitz nach außen aufweisen.

Der Transport der Wirkstofflösung kann in Abhängigkeit der Viskosität der Lösung durch mechanische, elektrische, chemische und/oder oberflächenaktive Kräfte unterstützt, bzw. reguliert werden. Aus Gründen der Redundanz — aber auch zur Einstellung des Volumenstroms und des Leitungswiderstandes — kommen pro transcornealem System, bevorzugt eine Vielzahl von Mikrostacheln zum Einsatz. Üblicherweise sind die Mikrostacheln auf einer Fläche angeordnet, die die der Haut zugewandte Seite des transcornealen Systems bildet. Diese Fläche kann zwischen wenigen Quadratmillimetern und einigen Quadratzentimetern betragen. Eine typische Anzahl von Mikrostacheln liegt zwischen 10 und 100, wobei diese Angabe in keiner Weise den Erfindungsgedanken limitieren soll.

Der Wirkstoff, aus dem die Mikrostacheln gefertigt sind, muß hautverträglich und biokompatibel sein. Im Sinne einer kostengünstigen Massenfertigung sind neben keramischen Materialien, Gläser und Metalle — beispielsweise Titan — geeignet. Leicht zu verarbeitende Kunststoffe sind zu bevorzugen. Biologisch abbaubare Polymere — wie z. B. Polylactide und andere — haben den Vorteil, daß eventuell in der Haut zurückbleibende Materialpartikel der Stacheln abgebaut werden können. Bioabbaubare Polymere sind seit längerem aus dem Stand der Technik bekannt und haben sich beispielsweise als Nahtmaterial und Knochenschienen bewährt.

Fig. 1 zeigt eine besonders einfache Ausgestaltung des transcornealen Systems in einem axialen Schnitt. Das System besteht aus einem Behälter mit am Boden angeformten Mikrostacheln. Der Innenraum des Behälters dient als Reservoir zur Aufnahme der Wirkstofflösung. In Abhängigkeit der Viskosität liegt die Wirkstofflösung als solche direkt im Reservoir vor, oder ist einer Matrix — z. B. aus einem saugfähigen Material oder einem Polymer — gespeichert. Behälter und Mikrostacheln besitzen eine flüssigkeitsdichte Außenwand, die mechanisch so stabil ist, daß das System zur Aktivierung der Arzneimittelfreigabe auf die Haut aufgesetzt und die Mikrostacheln mit leichtem Druck in die Haut gedrückt werden können. Da die Außenhaut im Bereich der Spitzen der Mikrostacheln durchbrochen ist, kann die Wirkstofflösung infolge der Kapillarkraft unter Umgehung der transcornealen Hautschicht in das Kapillarkreislaufsystem gelangen und von dort seine systemische Wirkung entfalten. Im Bereich des Reservoirs ist gegebenenfalls eine Einrichtung vorgesehen um einen Druckausgleich — Belüftung — zu schaffen. Zur Unterstützung des Volumenstromes der Wirkstofflösung kann eine Einrichtung vorgesehen sein, damit das Reservoir zusätzlich mit Druck beaufschlagt werden kann. Die Befüllung des Systems erfolgt beispielsweise durch Injektion der Wirkstofflösung in das Reservoir, durch Eintauchen des Systems in eine Wirkstofflösung oder durch Einsetzen einer wirkstoffgetränkten Matrix in das System. Es ist selbstverständlich, daß im letztgenannten Fall das transcorneale System zweiteilig aufgebaut ist, beispielsweise aus einem unteren Teil der die Mikrostacheln bildet und einem oberen Teil, mit dem das System nach Einsetzen der Wirkstoffmatrix verschlossen wird.

Ein weiterentwickeltes System ist in Abb. 2 dargestellt. Das transcorneale System besteht aus einem Gehäuseunterteil und einem Gehäuseoberteil. Das Gehäuseunterteil enthält auf der Hautoberfläche zugewandten Seite Mikrostacheln mit den kapillaren Öffnungen, von denen in der Zeichnung zur besseren Darstellung nur

einer — aber vergrößert — dargestellt ist. Das Reservoir für die Wirkstofflösung wird durch einen Kolben gebildet, der an den Seiten zu dem Gehäuseunterteil durch eine Faltenbalgdichtung abgedichtet ist. Die Faltenbalgdichtung kann selbstverständlich durch andere Dichtungsmaßnahmen, beispielsweise eine paßgenaue Führung des Kolbens in dem Gehäuseunterteil, ersetzt werden. Das Gehäuseoberteil enthält die Mikropumpe, die einen definierten Druck auf den Kolben ausübt und damit der Wirkstoff durch die Mikrostacheln in das Kapillarkreislaufsystem appliziert. Auf der Innenseite des Gehäuseunterteils können vor den kapillaren Öffnungen Mikroventile angeordnet sein, um eine vorzeitige Freigabe des Arzneimittels zu verhindern. Der Druck auf den Kolben kann durch die Pumpe pneumatisch erfolgen, kann aber auch in einer anderen Ausführungsform über einen miniaturisierten Elektromotor und ein daran angeschlossenes Getriebe auf rein mechanischem Weg erfolgen.

Das Gehäuseoberteil enthält die Stromversorgung, beispielsweise in Form einer miniaturisierten Batterie sowie elektronische Einrichtungen zur Überwachung von Regel- und Störgrößen.

Zur Verbesserung der Steuer- und Regelbarkeit der Wirkstoffdosierung kann das System um Mikrosensoren, Mikroaktuatoren, einen elektronischen Schaltkreis mit Ein-Ausgabe-Möglichkeit und eine Stromversorgung erweitert werden (s. Abb. 1). Die Sensoren dienen in erster Linie der Überwachung von Regel- und Störgrößen, wie z. B. der Wirkstoffkonzentration im Blut, der Temperatur oder Aktivität des Patienten, und der Überwachung von Systemgrößen, wie z. B. Zeit, Durchfluß, Druck, Temperatur. Der Speicherbereich des elektronischen Schaltkreises ist mit Solldaten und Parametern vom Hersteller oder vom Arzt bzw. Patienten über eine geeignete Schnittstelle programmierbar. Die Meßwerte der Sensoren werden von der Elektronik erfaßt und weiterverarbeitet. Gemäß der vorgegebenen Steuer- und Regelfunktion werden hieraus die Stellsignale für die Mikroaktuatoren abgeleitet.

Ein wesentlicher Bestandteil des erfindungsgemäßen transcornealen Systems ist die Ausgestaltung der Mikrostacheln.

Ausführungsformen von Stacheln sind in Abb. 3 dargestellt. Abb. 3a zeigt einen an der Spitze porös und damit für die Wirkstofflösung durchgängig gehaltenen Stachel. Abb. 3b ist ein Stachel mit einer vollständig dichten Außenwandung dargestellt. Die Spitze besitzt einen Fortsatz, der beim Einstechen an seiner Wurzel, der konstruierten Sollbruchstelle, abbricht und damit an der Bruchstelle die zuvor dichte Stachelspitze öffnet. Eine andere Möglichkeit der Öffnung der Stachelspitzen besteht darin, die durch eine Siegfelfolie zunächst verschlossenen Dornspitzen bei Anbruch abziehen und damit die Stachelspitzen "aufzureißen" (Abb. 3c). Zur Verankerung des transcornealen Systems können Widerhaken an den Stacheln angeformt werden, s. Abb. 3d.

Abb. 4 zeigt ein wannenartig geformtes Reservoir, bei dem die Wirkstofflösung mit einer elastischen Membran nach außen abgeschlossen ist.

Je nach Ausführungsform des erfindungsgemäßen transcornealen Systems bilden das Reservoir und die in die Haut eindringenden Mikrostacheln eine konstruktive Einheit. Die Reservoirwandung und die Stacheln sind wie oben beschrieben aus einem porösen Material, deren außenliegende Oberfläche abgedichtet ist. Die Wirkstofflösung wird unter leichtem Überdruck in das

Reservoir injiziert. Der Überdruck wird von der elastischen Membran gehalten und steht somit zur Erhöhung des Durchflußrate zur Verfügung. Der Durchfluß kann von außen (Patient) durch Drücken der Membran auch kurzzeitig erhöht werden, um eine zusätzliche Dosis zu ermöglichen.

Abb. 5 zeigt einen Schnitt durch ein transcorneales System. Das Gehäuse (2) enthält ein Wirkstoffreservoir (2), das an seiner Oberseite durch einen Faltenbalg (3) abgeschlossen ist. In dem Wirkstoffreservoir befindet sich die Wirkstofflösung (4), die an der unteren Seite des Wirkstoffreservoirs über einen Einlaßkanal (5) in eine Pumpkammer (6) gelangt. Über einen Auslaßkanal (7) gelangt die Wirkstofflösung zu den an der Unterseite des Gehäuses angeordnete Mikrostacheln (8) und von dort durch die kapillaren Öffnungen (9) der Mikrostacheln nach außen. Die Gehäuseseitenteile (10) und die Gehäuseunterseite bilden zusammen mit den Mikrostacheln eine konstruktive Einheit, bevorzugt aus einem thermoplastischen Kunststoff. Der Deckel des Gehäuses enthält die Energieversorgung in Form einer Batterie (11) sowie eine elektronische Steuerung (12), eine Belüftung (13) ermöglicht, daß der Faltenbalg bei der Abgabe von Wirkstofflösung durch die Mikrostacheln sich diesem verringerten Volumen anpassen kann. Die Förderung der Wirkstofflösung erfolgt durch eine piezoelektrische Membran (14). Vor dem Gebrauch des transcornealen Systems sind die Mikrostacheln durch einen Stachelschutz (15), beispielsweise in Form einer Kappe, geschützt.

Abb. 6 zeigt einige Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Mikrostachel in einem Schnitt und einer Draufsicht.

Abb. 6a zeigt einen Mikrostachel mit einer zentralen Öffnung und zylindrischer Außenform und einem konischen Spitze.

Abb. 6b zeigt einen Mikrostachel mit einer Öffnung in Form eines Schlitzes und zylindrischer Außenform.

Abb. 6c zeigt einen Mikrostachel mit abgeflachten Außenseiten, wobei die Öffnung in Form eines Schlitzes angeordnet ist.

Abb. 6d zeigt einen Mikrostachel mit zylindrischer Außenform und schräger Spitze. Die einzelnen Mikrostacheln sind typischerweise auf der Unterseite des transcornealen Systems angeordnet und bilden eine konstruktive Einheit; ihre Anzahl beträgt beispielsweise zwischen 10 und 100.

Die Dosierung des Arzneimittels kann über die Volumenströme gesteuert werden, die wiederum von der Summe der Querschnitte der Öffnungen der Mikrostacheln abhängig ist.

Als Material kommen in erster Linie Thermoplaste in Frage, die ausgehend von einem feinkörnigen Granulat in einer Form gesintert werden können. Durch geeignete Wahl der Parameter Druck, Temperatur (typischerweise und unterhalb der Schmelztemperatur des Materials) und Zeit wird eine reproduzierbare Porösität (typisch 50%) eingestellt. Durch anschließendes gezieltes Aufschmelzen der Bauteiloberfläche wird diese verschlossen, so daß ein poröses Behältnis mit dichter Außenwandung entsteht. Wandungsbereiche, die durchlässig gehalten werden sollen, wie z. B. die Entlüftungen, die Stachelspitzen, werden durch Kühlung unterhalb der Schmelztemperatur gehalten. Zum Abdichten der porösen Wandung kommen des weiteren auch Beschichtungen und Versiegelungen in Frage, die aber fertigungstechnisch einen höheren Aufwand bedingen. Grad der Porösität und Austrittsquerschnitte an den

Stachelspitzen sind in gewissen Grenzen variierbar und somit Parameter für die Einstellung der Dosierate.

Bezugszeichenliste

Fig. 1

- 20 transcorneales System
- 21 Stachel
- 22 Austrittsöffnung
- 23 dichte Haut
- 24 Matrix aus porösem Material
- 25 Wirkstofflösung
- 26 Entlüftung

Fig. 2

- 30 transcorneales System
- 31 Stachel
- 32 kapillare Öffnung
- 33 Ventil
- 34 Reservoir
- 35 Faltenbalgdichtung
- 36 Pumpe
- 37 Sensor
- 38 Strangversorgung

Fig. 3

- 41 Stachel
- 42 Wurzel
- 43 Sollbruchstelle
- 44 Fortsatz
- 45 Siegelfolie

Fig. 4

- 51 Stachel
- 52 Reservoirwanne
- 53 Lösung
- 54 Membran

Patentansprüche

1. Transcorneales System zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln enthaltend ein Wirkstoffreservoir sowie eine Vorrichtung mit Mikrostacheln, durch die der Wirkstoff in Form einer Lösung appliziert wird.
2. Transcorneales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostacheln eine Länge aufweisen, die mindestens der Dicke der cornealen Hautschichten entspricht.
3. Transcorneales System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es auf der der Haut zugewandten Seite eine Vielzahl von Mikrostacheln enthält.
4. Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Vorrichtung enthält, die es ermöglicht, den Wirkstoff aus dem Reservoir durch die Öffnungen der Mikrostacheln in die Haut zu fördern.
5. Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Vorrichtung für die Energieversorgung des Systems enthält.
6. Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es Vorrichtungen zur Kontrolle und Steuerung der Wirkstofffreigabe enthält.
7. Transcorneales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

zumindest eine Begrenzungsfläche des Reservoirs beweglich gestaltet ist.

8. Mikrostachel zur Applikation von Arzneimittellösungen, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Länge von mindestens 50 µm aufweist.

5

9. Mikrostachel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens eine kapillare Öffnung in Form von (einer) Bohrung(en) und/oder Schlitz(en) aufweist.

10. Mikrostacheln nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß er integraler Bestandteil des Wirkstoffreservoirs ist.

10

11. Mikrostachel nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem thermoplastischen Kunststoff besteht.

15

12. Mikrostachel nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Spitze mit einem Krümmungsradius von weniger als 10 µm aufweist.

13. Mikrostachel nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem porösen, flüssigkeitsdurchlässigen Material besteht.

20

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

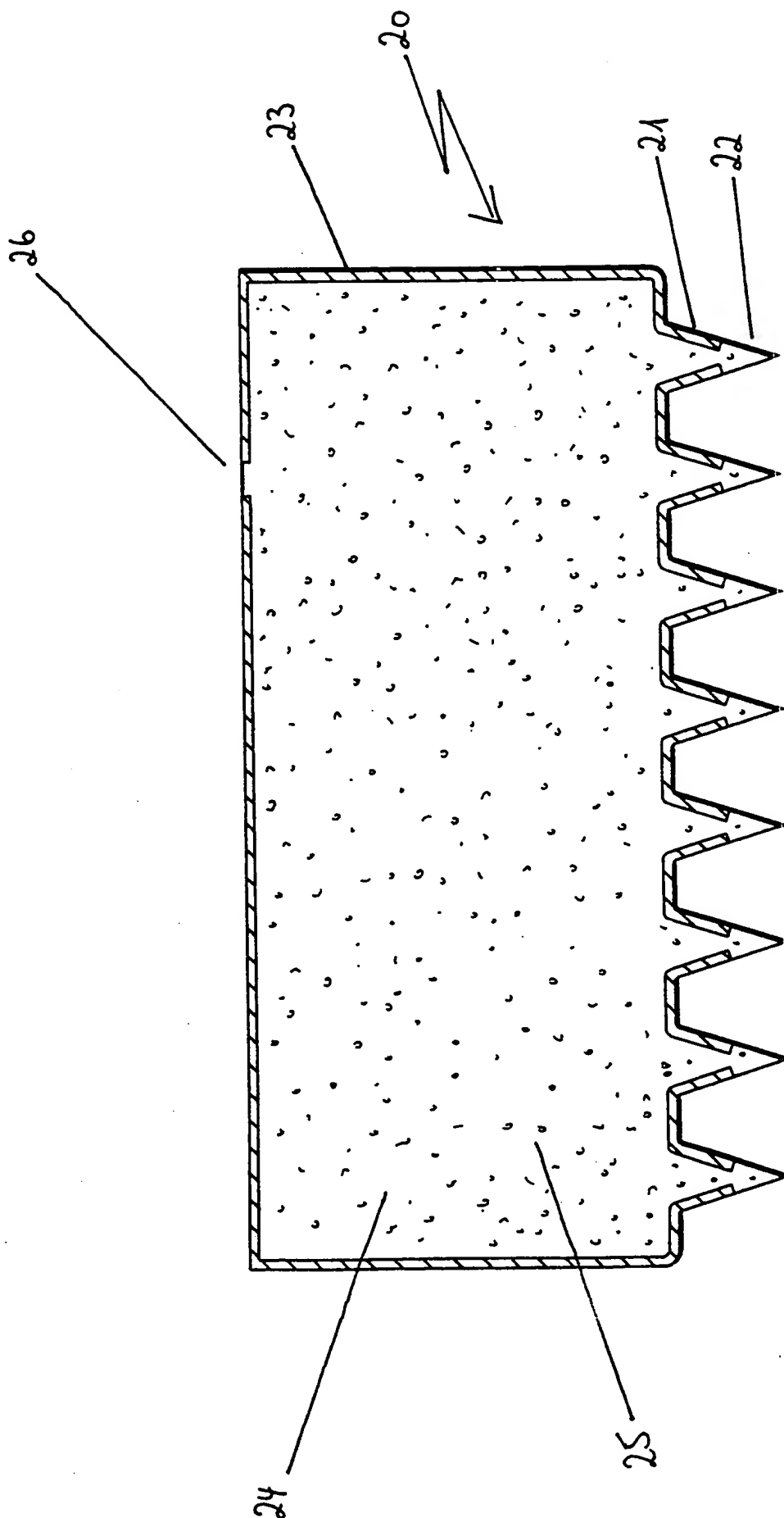


FIG. 1

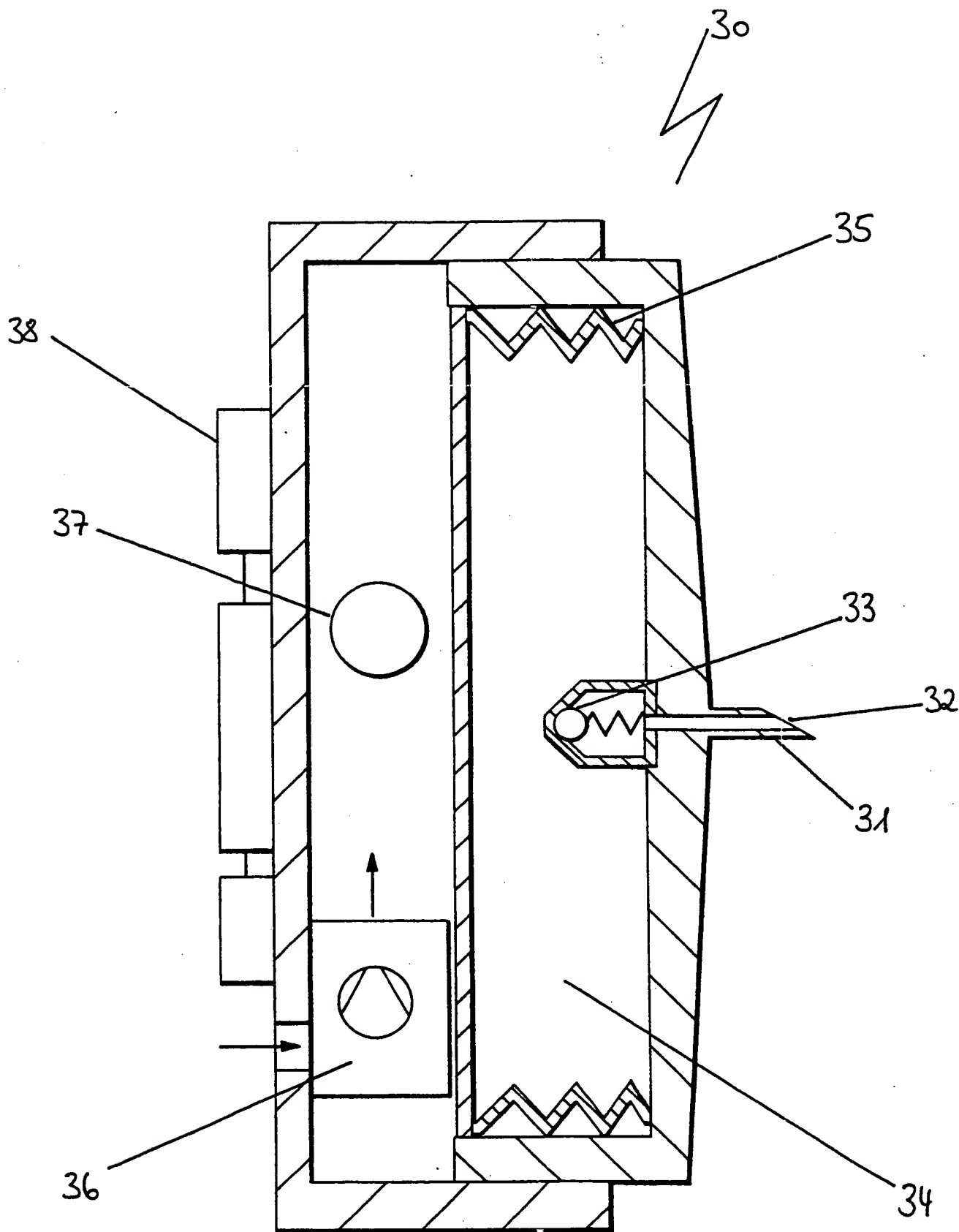


FIG. 2

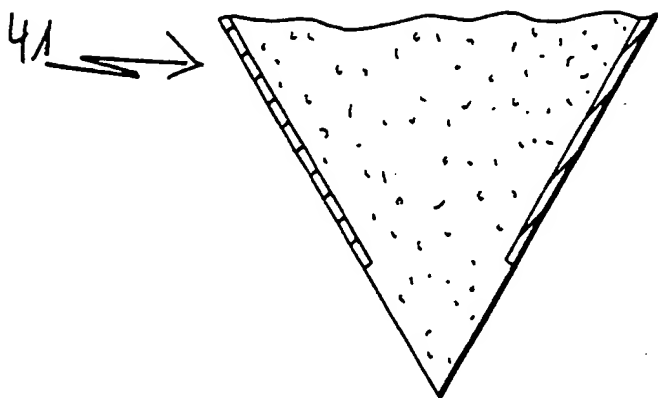


FIG. 3a

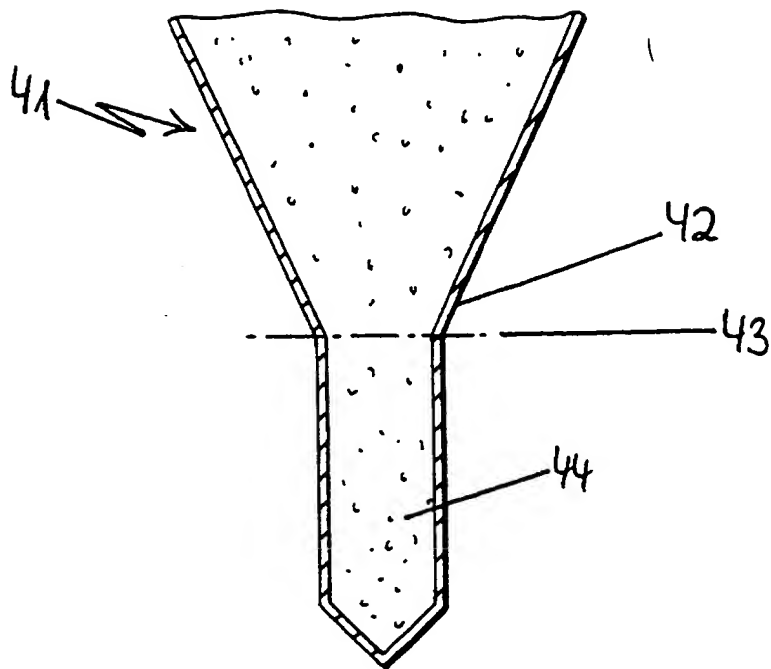


FIG. 3b

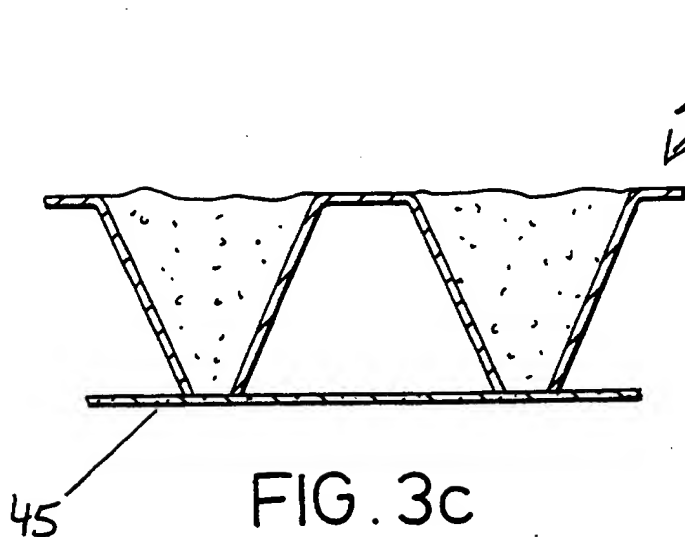


FIG. 3c

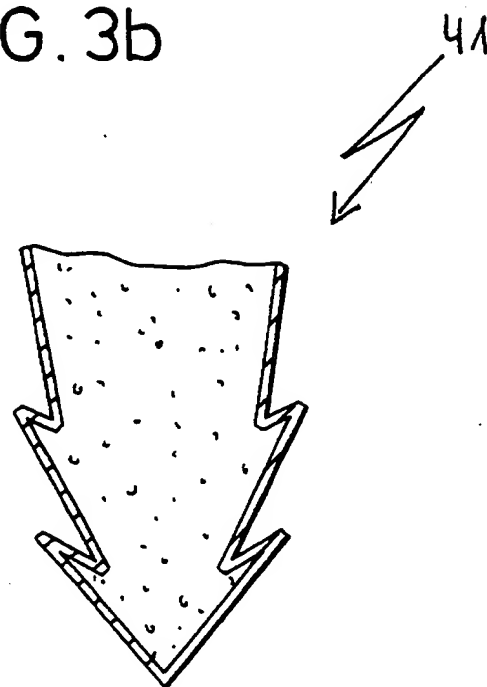


FIG. 3d

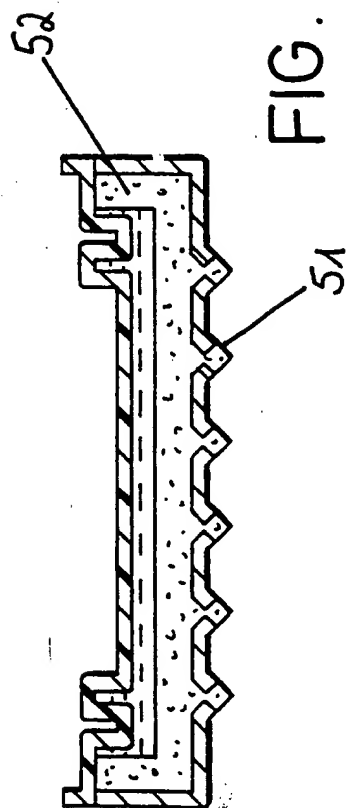
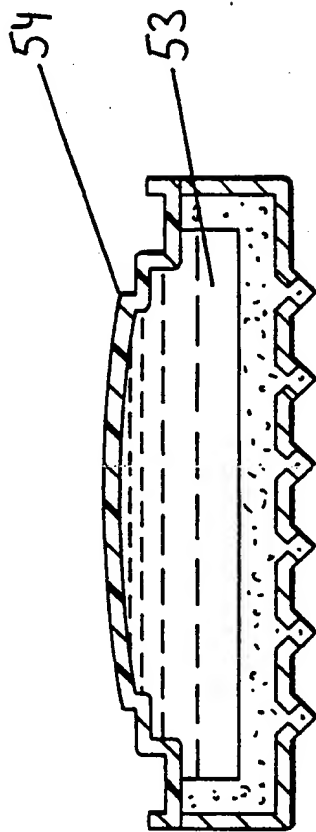


FIG. 4

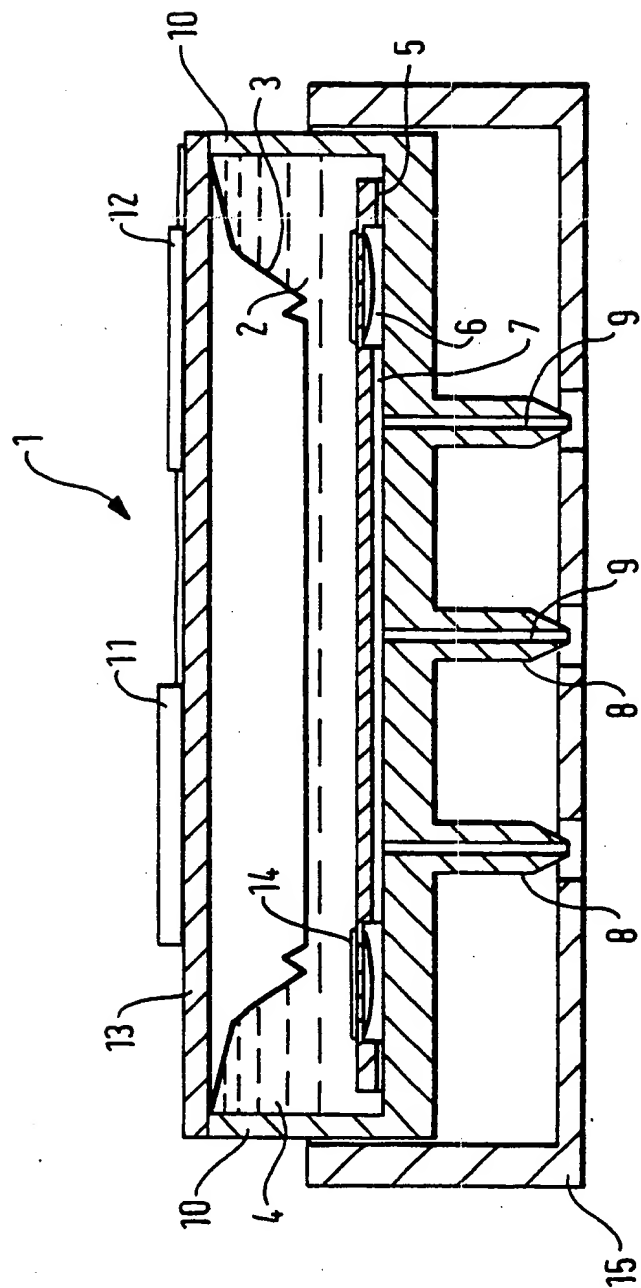


FIG. 5

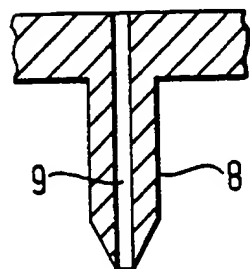
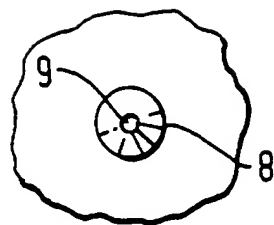


FIG. 6a

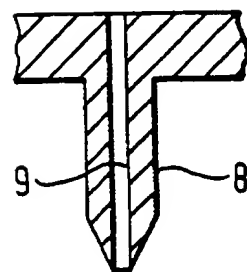
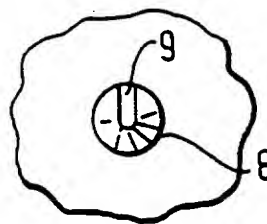


FIG. 6b

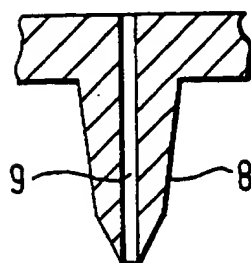
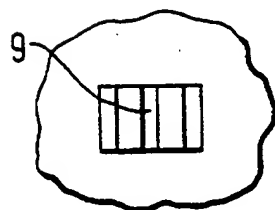


FIG. 6c

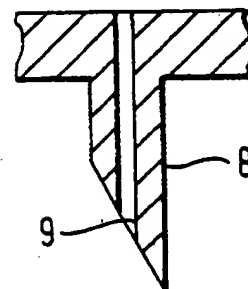
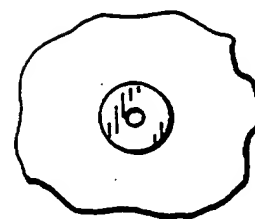


FIG. 6d